

ГАРКУШЕНКО АННА КОНСТАНТИНОВНА

**Синтез карбо- и гетероциклических соединений
рециклизацией нитропиридиниевых солей**

Специальность

02.00.03 – органическая химия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Екатеринбург – 2010

Работа выполнена на кафедре органической химии Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Омский Государственный университет им. Ф. М. Достоевского».

Научный руководитель:

кандидат химических наук, доцент
Сагитуллина Галина Павловна

Официальные оппоненты:

доктор химических наук, профессор
Моржерин Юрий Юрьевич
кандидат химических наук

Ведущая организация:

Вербицкий Егор Владимирович
Новосибирский институт
органической химии
им. Н. Н. Ворожцова СО РАН

Защита состоится 17 января 2011 года в 15 ч 00 мин на заседании диссертационного совета Д 212.285.08 в Уральском федеральном университете имени первого Президента России Б.Н. Ельцина по адресу: 620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, 28, 3-й учебный корпус УрФУ, аудитория Х-420.

Ваш отзыв в одном экземпляре, заверенный гербовой печатью, просим направлять по адресу: 620002, Екатеринбург К-2, Уральский федеральный университет, ученому секретарю совета, тел. (343) 375-45-74, факс (343) 375-41-35; e-mail: t.pospelova@r66.ru, orgchem@mail.ru.ustu.ru

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Уральского федерального университета.

Автореферат разослан _____ 2010 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат химических наук, с.н.с.

Поспелова Татьяна Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Важнейшей задачей органической химии является разработка новых методов синтеза органических соединений. В арсенал синтетических методов прочно вошли молекулярные перегруппировки гетероциклов, протекающие с глубокой перестройкой скелета молекулы и приводящие к образованию новых углерод-углерод, углерод-гетероатом связей продуктов реакции. Классическими и наиболее известными примерами перегруппировок в химии гетероциклов являются реакции Хафнера, Димрота, Боултона–Катрицкого, Корнфорта и пирилиевых солей.

Электрофильные свойства пиридинового ядра, которые существенно усиливаются наличием акцепторных заместителей в ядре и алкилированием пиридинового атома азота, обеспечивают возможность присоединения нуклеофилов с последующим гетеролитическим раскрытием кольца по связи углерод-азот. Образующийся при этом ациклический интермедиат способен замыкаться в новый карбо- или гетероцикл. Принципиальная возможность этих превращений была установлена в 80-х годах прошлого столетия в лаборатории азотистых оснований МГУ им. М.В. Ломоносова, руководимой профессором А. Н. Костом.

К моменту настоящего исследования были предсказаны и экспериментально реализованы рециклизации солей пиридиния в анилины, йодметилата 2-бензилпиридиния в 2-аминобифенил, йодметилата никотирина в 1-метил-7-формилиндол, солей 3-(индолил-2)-пиридиния в замещенные 1-формилкарбазолы.

Данная работа является развитием фундаментальных исследований химии пиридиниевых солей и направлена на изучение синтетического потенциала перегруппировок солей нитропиридиния.

Цель работы. Исследование рециклизации нитропиридиниевых солей в карбо- и гетероциклические соединения, влияния структурных факторов и условий реакции на направление рециклизации.

Научная новизна.

- Разработан одnoreакторный метод синтеза функционально замещенных 5-нитропиридинов трехкомпонентной циклоконденсацией нитроацетона (нитроацетофенона) и этилортоформиата с различными енаминами.
- Рециклизацией 5-нитропиридиниевых солей синтезированы функционально замещенные *o*- и *p*-нитроанилины.
- Впервые исследована реакция 4-нитропиридиниевых солей с *O*- и *N*-нуклеофилами, установлена структура продуктов нуклеофильного *ipso*-замещения нитрогруппы ядра пиридина.
- Разработан новый подход к синтезу нитробифенилов перегруппировкой четвертичных солей 5-нитро-6-фенилпиридиния.

- Обнаружена возможность одnoreакторного синтеза замещенных 5-нитробензимидазолов реакцией солей 3-бензоиламино-5-нитропиридиния под действием водно-спиртового раствора гидроксида натрия.
- Обнаружен новый подход к синтезу замещенных 4-нитропирролов рециклизацией солей 3-бензоиламино-5-нитропиридиния в среде спиртового раствора метиламина.
- Рециклизацией соли 5-нитро-3,6-дифенилпиридиния впервые получен *n*-терфенил.

Практическая значимость работы. Разработан препаративный метод синтеза нитропиридинов циклоконденсацией нитрокетонов, этилортоформиата с различными енаминами. Результаты работы могут быть использованы при планировании целенаправленного синтеза функционально замещенных *o*- и *n*-нитроанилинов, нитробифенилов, нитробензимидазолов, нитропирролов, так как выявленные закономерности рециклизации нитропиридиниевых солей позволяют прогнозировать направление рециклизации.

Апробация работы. Основные результаты диссертационной работы были представлены на Всероссийской научной конференции «Современные проблемы органической химии», посвященной 100- летию со дня рождения академика Н. Н. Ворожцова (Новосибирск, 2007), X Молодежной конференции по органической химии (Уфа, 2007), XI Молодежной конференции по органической химии, посвященной 110-летию со дня рождения И. Я. Постовского (Екатеринбург, 2008), III Международная конференция «Химия гетероциклических соединений», посвященная 95-летию со дня рождения профессора А. Н. Коста (Москва, 2010).

Публикации. По материалам работы опубликовано 8 статей в российских и международных журналах и 6 тезисов докладов.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 07-03-00783).

Объем и структура работы. Диссертационная работа изложена на 204 страницах и состоит из введения, литературного обзора, посвященного методам синтеза нитропирролов, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части и заключения; содержит 51 таблицу, 11 рисунков, список цитируемой литературы включает 256 наименований.

Автор защищает новые методы синтеза нитропиридинов, нитробифенилов, *пара*-терфенилов, нитропирролов, нитробензимидазолов и строение впервые полученных соединений.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Основной задачей диссертационного исследования явилось изучение рециклизации замещенных нитропиридиниевых солей различного строения в карбо- и гетероциклические соединения, влияния структурных факторов и

условий реакции на направление рециклизации. Главными объектами исследования были замещенные нитропиридины, синтез которых осуществляли различными вариантами реакции Ганча с участием нитрокарбонильных соединений (либо их енаминов), перегруппировкой N-метил-3,5-динитропиридин-2-она под действием аммиака в присутствии метилкетонов (алифатических, ароматических, гетероциклических), а также палладий-катализируемым кросс-сочетанием 2-галоген-5-нитропиридинов с терминальными алкинами.

1. Синтез нитропиридинов

Большинство описанных к настоящему времени пиридинов получены прямым нитрованием 2-(4)-гидрокси и 2-(4)-аминопиридинов. В отсутствие сильных донорных заместителей реакция нитрования пиридинов протекает в жестких условиях. Препаративное нитрование с использованием олеума и нитрата калия реализовано только для лутидина и коллидина.

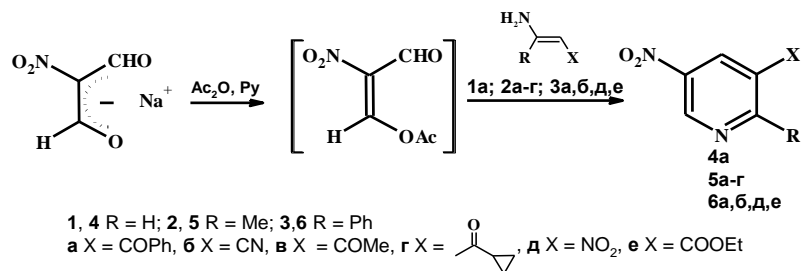
Альтернативой прямому нитрованию пиридинов является синтез нитропиридинов на основе алифатических нитросоединений. В качестве исходных соединений в синтезе нитропиридинов с акцепторными заместителями были использованы нитромалоновый диальдегид, нитроацетон и нитроацетофенон, а также енамины нитроацетона и нитроацетофенона и нитрохалконы.

1.1. Синтез нитропиридинов на основе нитрокарбонильных соединений

Одним из первых нитрокарбонильных соединений в синтезе нитропиридинов был использован нитромалоновый диальдегид, однако примеры получения на его основе нитропиридинов немногочисленны.

В данной работе получена серия ранее неизвестных 5-нитропиридинов **4-6** циклоконденсацией нитромалонового диальдегида с различными енаминами (схема 1).

Обзор экспериментальных работ показал, что наиболее эффективно использовать в циклоконденсации активированную форму нитромалонового диальдегида. С этой целью проводят тозилрование, либо ацетилирование его енольной формы. Сравнение обоих вариантов ацилирования нитромалонового диальдегида показало, что использование уксусного ангидрида для дегидратации моногидрата натриевой соли нитромалонового диальдегида с последующим ацетилированием более удобно экспериментально. Нитропиридины **4-6** получены с выходом 40-85%. Снижение выхода нитропиридинов наблюдается с увеличением акцепторной силы заместителя X в енамине, что связано со снижением нуклеофильности аминогруппы. При использовании в циклоконденсации енамина нитроацетофенона **3д** 3,5-динитро-2-фенилпиридин **6д** был получен с выходом 40%, а в случае енамина нитроацетона **2д** 2-метил-3,5-динитропиридин не был обнаружен в реакционной смеси даже в следовых количествах.



В настоящей работе разработан одnoreакторный синтез 5-нитропиридинов **9а-д** и **10а,б,д** трехкомпонентной циклоконденсацией нитроацетона, этилортоформиата и различных енаминов (схема 2).

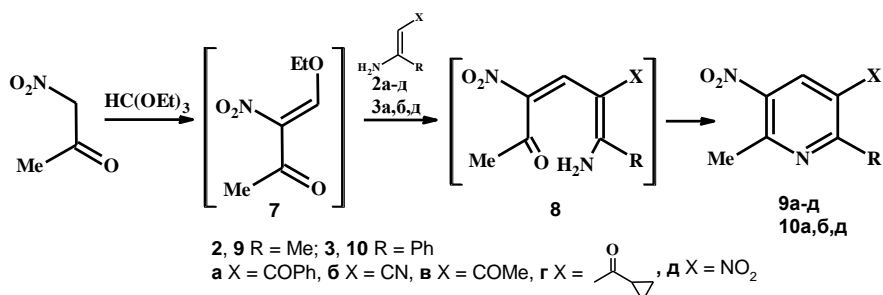
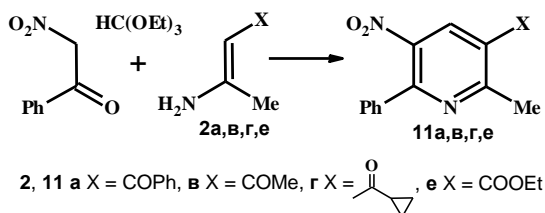


Схема синтеза нитропиридинов **9,10** включает стадию взаимодействия нитроацетона и этилортоформиата с образованием этоксиметиленнитроацетона **7**. Последующее сопряженное присоединение енаминов **2,3** к активированной двойной связи соединения **7** (по Михаэлю) происходит с элиминированием молекулы спирта и образованием замещенного нитродиена **8**. Внутримолекулярная гетероциклизация интермедиата **8** с участием amino- и ацетильной групп приводит к нитропиридинам **9,10** (схема 3).

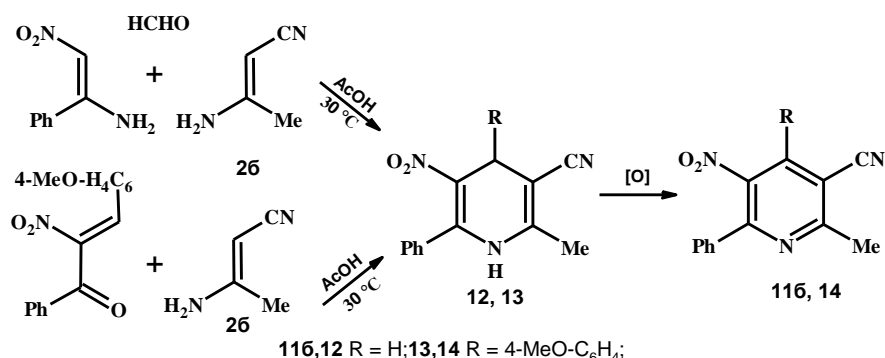
Замена нитроацетона на нитроацетофенон в этой реакции позволила расширить синтетические возможности циклоконденсации и сделать доступными нитропиридины **11а,в,г,е** с фенильным заместителем в положении 6 ядра пиридина (схема 3).



Циклоконденсация нитроацетофенона с этилортоформиатом и 3-аминокрононнитрилом **2б** не дает ожидаемый нитрил 2-метил-6-фенил-5-нитроникотиновой кислоты **11б**, а приводит к полному осмолению реакционной смеси. В связи с этим нитропиридин **11б** был получен нами в две стадии по реакции Ганча — циклоконденсацией енамина нитроацетофенона, 3-аминокрононнитрила и формальдегида с последующей ароматизацией (окислитель CrO₃) 1,4-дигидронитропиридина **12** (схема 4).

Двухкомпонентным синтезом Ганча-Байера получен несимметричный 1,4-дигидронитропиридин **13** с арильным заместителем в положении 4. Окислением дигидропиридина **13** NaNO_2 в уксусной кислоте синтезирован нитрил 5-нитроникотиновой кислоты **14** (схема 4).

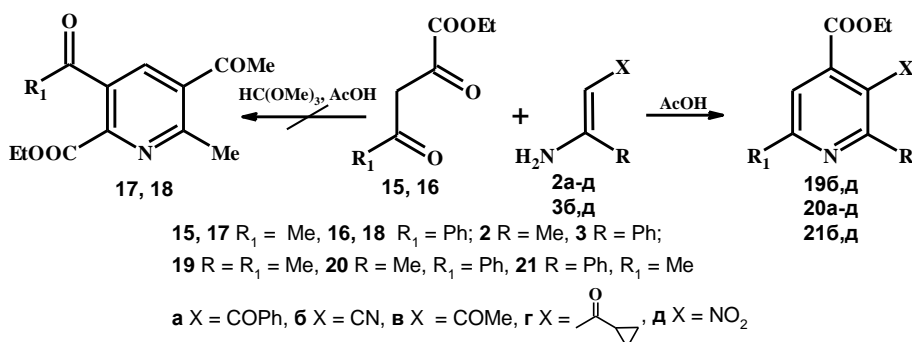
Схема 4



1.2. Синтез пиридинов на основе ацетил- и бензоилпируватов

В развитие однореакторного синтеза пиридинов (по схемам 3,4) исследована возможность получения пиридинов **9,10** трехкомпонентной конденсацией ацетил- и бензоилпируватов. Однако оказалось, что эфиры **15** и **16** в условиях циклоконденсации нитрокетонов не реагируют с ортомуравьиным эфиром с образованием этоксиметиленпроизводных и соответственно пиридины **17,18** не образуются. В данных условиях реализуется другой вариант синтеза Ганча – реакция Гуарешчи-Торпа, что приводит к образованию пиридинов **19-21** с препаративными выходами (схема 5).

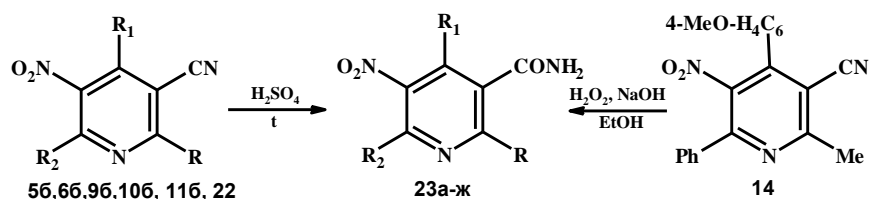
Схема 5



2. Синтез производных нитропиридинов

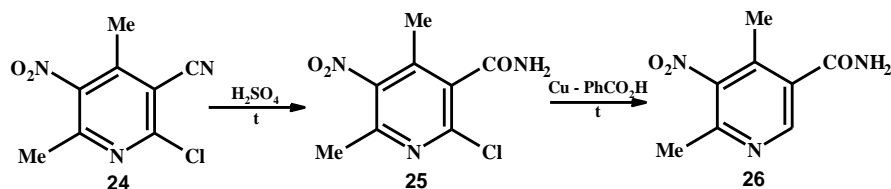
2.1. Синтез 5-нитроникотинамидов

В настоящей работе синтезированы ранее неизвестные 5-нитроникотинамиды **23а-ж**. Неполным гидролизом цианопиридинов **56,66,96,106,116** и **22** при нагревании в концентрированной серной кислоте получены замещенные амиды 5-нитроникотиновой кислоты **23а-е**. Синтез амида **23ж** из нитрила **14**, содержащего в положении 4 ядра пиридина способный к сульфированию в данных условиях 4-метоксифенильный заместитель, осуществлен по реакции Радзишевского (схема 6).



56 R = Me, R₁ = R₂ = H; **66** R = Ph, R₁ = R₂ = H; **96** R = R₂ = Me, R₁ = H; **106** R = Ph, R₁ = H, R₂ = Me; **116** R = Me, R₁ = H, R₂ = Ph; **22** R = Me, R₁ = R₂ = Ph
23 a R = Me, R₁ = R₂ = H; **б** R = Ph, R₁ = R₂ = H; **в** R = R₂ = Me, R₁ = H; **г** R = Ph, R₁ = H, R₂ = Me; **д** R = Me, R₁ = H, R₂ = Ph; **е** R = Me, R₁ = R₂ = Ph; **ж** R = Me, R₁ = 4-MeO-C₆H₄, R₂ = Ph

Восстановительным дехлорированием 2-хлорпиридина **25** медью в бензойной кислоте был получен нитроникотинамид **26**. Исходный 5-нитро-2-хлорпиридин **24** получен нуклеофильным замещением гидроксильной группы на хлор 2-гидрокси-5-нитропиридина — продукта нитрования 3-цианопиридин-2-она, синтезированного циклоконденсацией ацетилацетона и цианацетамида (реакция Гуареши-Торпа) (схема 7).

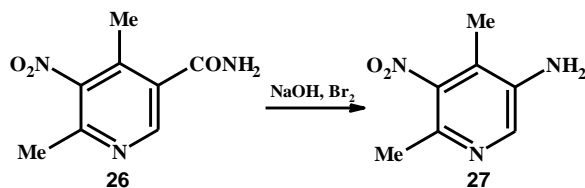


2.2. Синтез замещенных 3-амино-5-нитропиридинов

Замещенные 3-амино-5-пиридины до настоящего времени мало изучены, что обусловлено их труднодоступностью. Число публикаций, посвященных их получению, ограничено работами с описанием синтезов 3-амино-5-нитропиридина, 3-амино-2-метил-5-нитропиридина, 3-амино-5-нитроколлина.

В работе синтезированы ранее неизвестные 3-амино-5-нитропиридины **27**, **29б,г,е,ж** и **30а,б** на основе доступных 5-нитропиридинов **26**, **23б,г,е,ж**, **9в**, **11в**, содержащих в положении 3 ядра пиридина ацетильную и амидную группы. Выбор варианта секстетной перегруппировки (Шмидт или Гофман) определялся доступностью соответствующих нитропиридинов.

В синтезе 3-амино-4,6-диметил-5-нитропиридина **27** из описанного ранее никотинамида **26** успешно использовали классическую реакцию Гофмана (NaOBr) (схема 8).

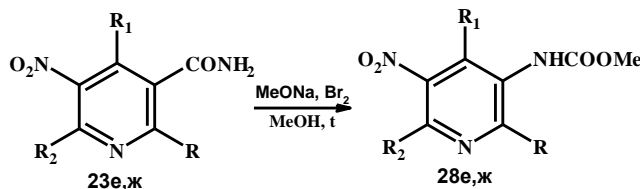


Нерастворимые в водной щелочи нитроникотинамиды **23е,ж** и **23б,г** не перегруппировываются в условиях классической реакции Гофмана в соответствующие 3-амино-5-нитропиридины. В связи с этим мы обратились к известным модификациям реакции Гофмана, в которых используются

различные окислительные реагенты MeOBr, Pd(OAc)₄, NBS-Hg(OAc)₂, NBS-DBU, PhI(OCOCF₃)₂, PhI(OAc)₂, PhIO, PhI(OTs)OH, BnN⁺Me₃Br₃⁻, Bu₄N⁺Br₃⁻).

При получении 3-амино-5-нитропиридинов **29е,ж** из соответствующих амидов **23е,ж** использовали двухстадийную модификацию реакции Гофмана (раствор MeOBr в метаноле), в результате которой были получены 3-пиридилкарбаматы **28е,ж** (схема 9).

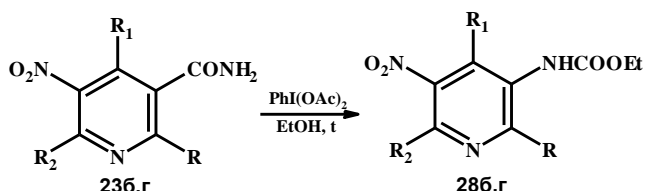
Схема 9



23, 28 е R = Me, R₁ = R₂ = Ph; **ж** R = Me, R₁ = 4-MeO-C₆H₄, R₂ = Ph

В синтезе 3-пиридилкарбаматов **28б,г** модифицированной реакцией Гофмана наиболее эффективным оказалось применение диацетоксиидбензола в качестве реагента окислительной перегруппировки амидов **23б,г** (схема 10).

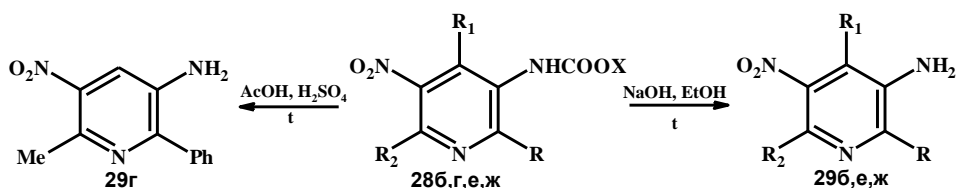
Схема 10



23, 28 б R = Ph, R₁ = R₂ = H; **г** R = Ph, R₁ = H, R₂ = Me

Расщепление 3-пиридилкарбаматов **28б,е,ж** осуществляли с помощью водно-спиртового раствора гидроксида натрия при нагревании. Карбамат **28г** оказался устойчивым при нагревании в водной щелочи, но его удалось гидролизовать до 3-аминопиридина **29г** при длительном нагревании в смеси уксусной и серной кислот (схема 11).

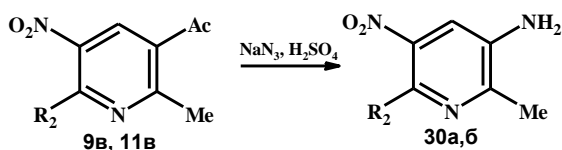
Схема 11



28,29 б R = Ph, R₁ = R₂ = H; **г** R = Ph, R₁ = H, R₂ = Me; **е** R = Me, R₁ = R₂ = Ph; **ж** R = Me, R₁ = 4-MeO-C₆H₄, R₂ = Ph;
б,г X = Et, **е,ж** X = Me

По реакции Шмидта были получены 3-амино-5-нитропиридины **30а,б** исходя из 3-ацетил-5-нитропиридинов **9в, 11в**, одностадийный синтез которых был разработан в данной работе (схема 12).

Схема 12



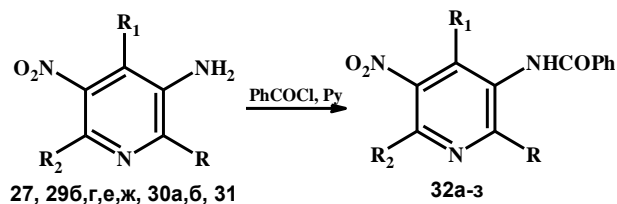
9в R₂ = Me; **11в** R₂ = Ph

30 а R₂ = Me, **б** R₂ = Ph

2.3. Синтез замещенных 3-бензоиламино-5-нитропиридинов

Замещенные 3-бензоиламино-5-нитропиридины **32** являются ключевыми соединениями в исследуемых в данной работе новых подходов к синтезу нитропирролов и нитробензимидазолов. Для получения бензоиламинопиридинов **32** использовали бензоилирование по Шоттен-Бауману. Бензоилирование 3-аминопиридинов бензоилхлоридом в пиридине приводит к 3-бензоиламинопиридинам **32а-з** с количественными выходами (схема 13).

Схема 13



27 R = H, R₁ = R₂ = Me;

29 б R = Ph, R₁ = R₂ = H; **г** R = Ph, R₁ = H, R₂ = Me; **е** R = Me, R₁ = R₂ = Ph; **ж** R = Me, R₁ = 4-MeO-C₆H₄, R₂ = Ph;

30 а R = R₂ = Me, R₁ = H; **б** R = Me, R₁ = H, R₂ = Ph;

31 R = Me, R₁ = R₂ = H

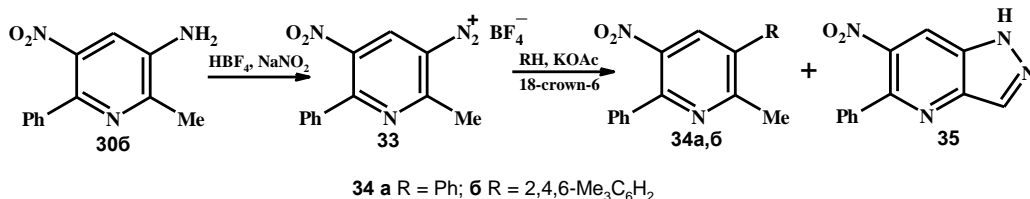
32 а R = Me, R₁ = R₂ = H; **б** R = Ph, R₁ = R₂ = H; **в** R = R₂ = Me, R₁ = H; **г** R = H, R₁ = R₂ = Me; **д** R = Me, R₁ = H, R₂ = Ph; **е** R = Ph, R₁ = H, R₂ = Me; **ж** R = Me, R₁ = R₂ = Ph; **з** R = Me, R₁ = 4-MeO-C₆H₄, R₂ = Ph

2.4. Синтез 3-арил-5-нитро-6-фенилпиридинов

по реакции Гомберга-Бахмана

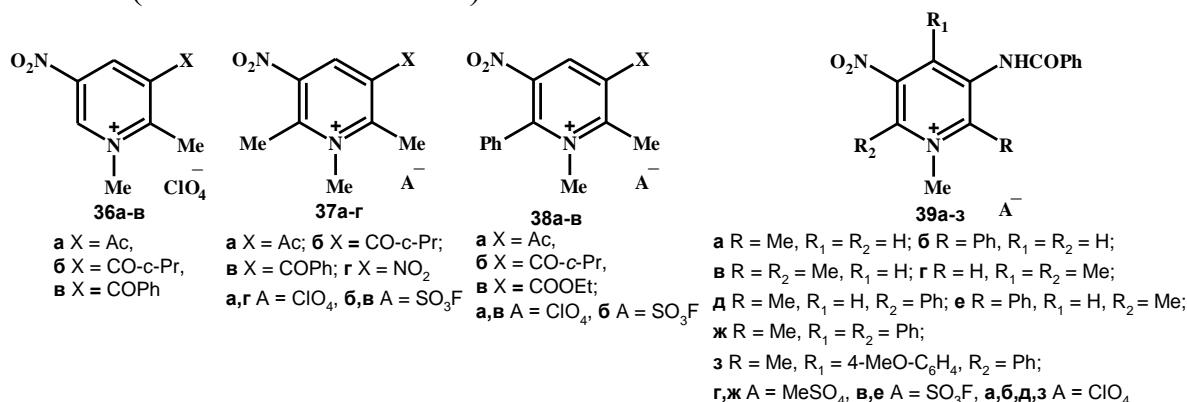
Известно, что четвертичные соли пиридиния, содержащие в положениях 4, 6 ядра арильные заместители, перегруппировываются в *m*-терфенилы. Для выяснения принципиальной возможности синтеза *n*-терфенилов рециклизацией 3,6-диарилнитропиридиния был осуществлен синтез 3-арил-6-фенилнитропиридинов **34а,б** по реакции Гомберга-Бахманна-Хея исходя из 3-аминопиридина **30б**.

Существует два общих способа замены аминогруппы в ароматических аминах на арильные группы с образованием несимметричных биариллов: реакция арилдiazогидратов или арилдiazоацетатов, получаемых из солей диазония, с ароматическими соединениями и реакция нитрозоацетиламинов, получаемых нитрозированием ацетилированных аминов, с ароматическими соединениями. В данной работе использован первый метод и методика, в которой тетрафторбораты солей диазония нагревают в избытке ароматического соединения в присутствии ацетата калия и катализатора 18-краун-6 (схема 14). При нагревании соли диазония **33** в бензоле выход 3,6-дифенилпиридина **34а** составил 30%, а реакция ее с мезитилом приводит к нитропиридину **34б** с выходом 10%. Основным продуктом в этой реакции является 6-нитро-5-фенил-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин **35**.

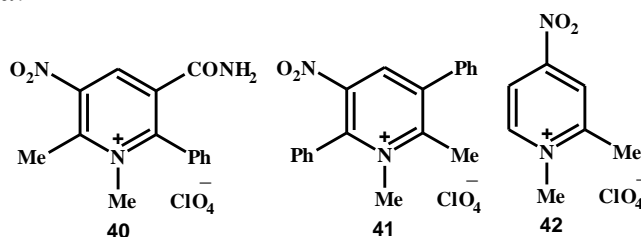


3. Синтез замещенных N-метилнитропиридиновых солей

Для алкилирования нитропиридинов **5а,в,г**, **9а,в-д**, **11в,г,е**, **23г**, **32а-з**, **34а**, 2-метил-4-нитропиридина из-за их низкой нуклеофильности использовали диметилсульфат или метиловый эфир фторсульфоновой кислоты («магический метил»).



При нагревании пиридинов **32г,ж** с избытком диметилсульфата образуются с препаративными выходами соответствующие метилсульфаты пиридиния **39г,ж**. Гигроскопичные метилсульфаты пиридиния переводили в хорошо кристаллизующиеся перхлораты (**36а-в**, **37а,г**, **38а,в**, **39а,б,д,з**, и **40-42**) заменой аниона.



Нитропиридины **9в-д**, **11г**, **32в,е** не алкилируются диметилсульфатом, поэтому для получения четвертичных солей **37б,в**, **38б**, **39в,е** использовали метиловый эфир фторсульфоновой кислоты.

4. Рециклизация пиридиновых солей под действием оснований

Впервые перегруппировка четвертичных солей нитропиколина и нитролутидина в нитроанилины была выполнена в 80-х годах прошлого века. Эти превращения имели принципиальное значение в фундаментальных исследованиях по рециклизации конденсированных и моноциклических азинов. Именно перегруппировки пиридиновых солей логически завершали сформулированную А.Н. Костом и Р.С. Сагитуллинским стратегию в изучении изомеризационной рециклизации электронодефицитных азотистых

гетероароматических соединений, основой которой был путь от сложного гетероцикла пиримидо[1,2-*a*]индола к простому пиридину. Постепенно упрощая структуру пиримидо[1,2-*a*]индола путем отсечения элементов молекулы не участвующих в рециклизации были предсказаны и выбраны в качестве объектов исследования азины (пиразоло[1,5-*a*]пиримидин, нитроиндолизин, четвертичные соли пиримидина и пиридина), потенциально способные к перегруппировке. Рециклизация всех этих гетероциклов была реализована экспериментально [Сагитуллин Р.С., Кост А.Н., *ЖОрХ*, 1980 (16), 3, 658].

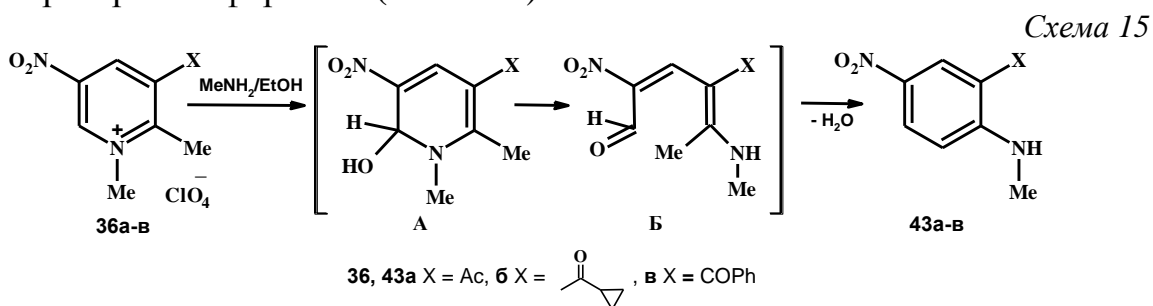
Перегруппировка солей нитропиридиния в нитроанилины явилась самым простым и наглядным примером прямого перехода от гетероцикла пиридина к карбоциклу бензолу. Вопрос синтетического значения рециклизаций азинов на раннем этапе исследований не обсуждался.

Исследование синтетических возможностей перегруппировки нитропиридиниевых солей под действием оснований одна из задач данной работы.

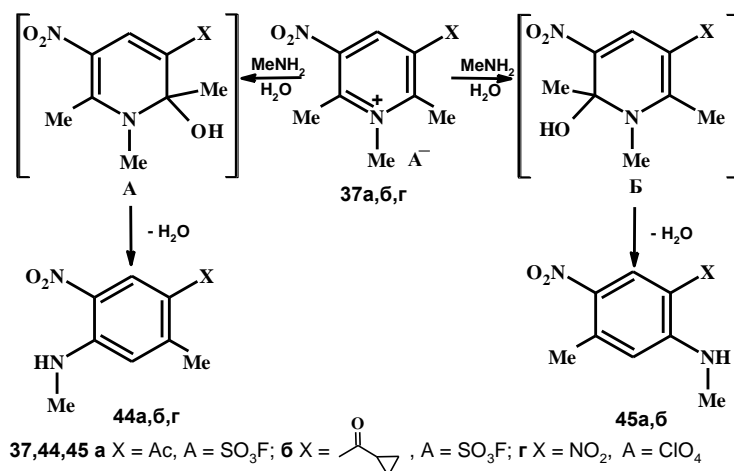
4.1. Рециклизация четвертичных солей нитропиридиния в замещенные нитроанилины

Рециклизация солей нитропиридиния **36a-в** под действием спиртового метиламина при комнатной температуре приводит к функционально замещенным нитроанилинам **43a-в**.

Присоединение гидроксид иона происходит в пространственно более доступное положение 6 пиридиновых солей **36a-в**. Ионное раскрытие псевдооснования **A** приводит к форме **B**, циклизация которой в замещенные нитроанилины **43a-в** происходит путем внутримолекулярной альдольно-кетоновой конденсации образующейся формильной группы с метильной группой раскрытой формы **B** (схема 15).

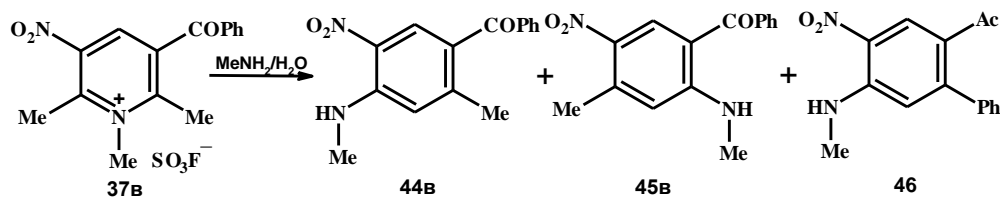


Аналогично рециклизуются соли 5-нитропиридиния **37a,б** под действием водного 41% метиламина с образованием изомерных нитроанилинов **44a,б** и **45a,б** с общим выходом 85-97%. В результате перегруппировки симметричной соли **37г** образуется 2,4-динитротолуидин **44г** (схема 16).



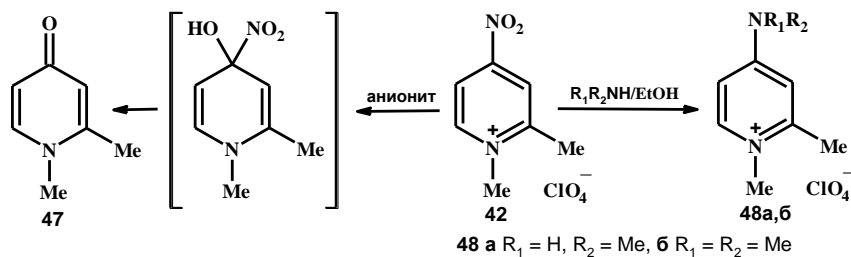
Рециклизация соли **37в** приводит к образованию двух изомерных нитроанилинов **44в** и **45в** с общим выходом 55% в соотношении 1.1:1 и бифенила **46** с выходом 30% (схема 17). Замыкание бензольного ядра бифенила **46** происходит с участием бензоильной группы в альдольно-кетоновой конденсации и метильной группы.

Схема 17



Впервые исследована реакция четвертичной соли 4-нитропиридиния **42** с О- и N-нуклеофилами. Установлено, что под действием водно-спиртового раствора NaOH, а также спиртового раствора метиламина N-метил-3-нитроанилин не образуется, он не был обнаружен даже в следовых количествах. Гидроксид ион атакует наиболее электронодефицитное положение 4 пиридиниевой соли, что приводит к нуклеофильному *in situ*-замещению нитрогруппы, с образованием 1,2-диметилпиридин-4-он **47**. При взаимодействии соли пиридиния **42** со спиртовыми метиламином и диметиламином нитрогруппа замещается на метиламинную и диметиламинную соответственно, что приводит к образованию замещенных 4-аминопиридиниевых солей **48a,b** (схема 18).

Схема 18

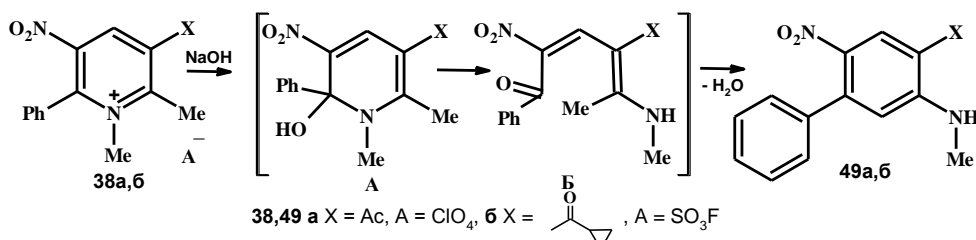


4.2. Рециклизация четвертичных солей пиридиния в бифенилы

В настоящей работе продолжены исследования по дальнейшей разработке нового метода синтеза бифенилов рециклизацией четвертичных солей пиридиния. Перегруппировкой солей пиридиния **38a-в** и **40** получена серия новых бифенилов **49a,б**, **50**, **51**, **52** с различным набором заместителей в одном из бензольных ядер. Наличие в солях пиридиния **38a,б** в α -положении ядра только одной метильной группы, участвующей в формировании нового бензольного цикла, приводит к единственному продукту рециклизации – бифенилам **49a,б**.

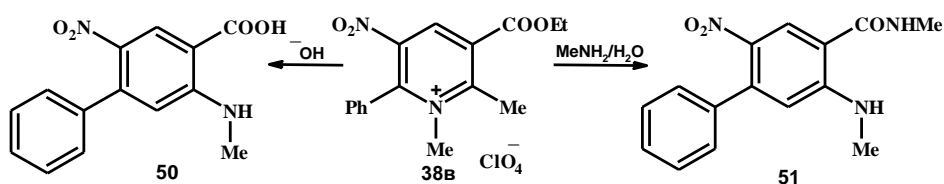
Схема рециклизации солей **38a,б** под действием водно-спиртового раствора гидроксида натрия включает образование классического (по определению Ганча) псевдооснования **A**, разрыв поляризованной связи C-N и замыкание нового бензольного цикла бифенилов **49a,б** путем внутримолекулярной альдольно-кетоновой конденсации бензоильной группы с метильной группой в раскрытой форме **Б** (схема 19).

Схема 19



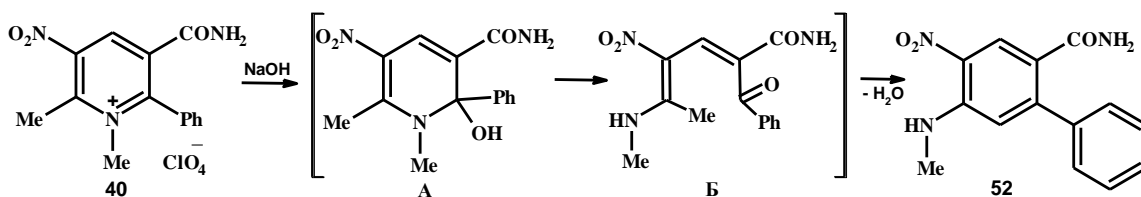
Рециклизация перхлората 3-(этоксикарбонил)пиридиния **38в** происходит с одновременным гидролизом сложноэфирной группы с образованием бифенилкарбоновой кислоты **50**. Продуктом перегруппировки этой же соли под действием водного метиламина является бифениламид **51** (схема 20).

Схема 20



Перегруппировка перхлората 3-карбамоил-5-нитропиридиния **40** протекает через стадию образования псевдооснования **A**, разрыв связи C-N псевдооснования **A** и замыкание бензольного кольца бифенила **52** с участием метильной и бензоильной групп раскрытой формы **Б** (схема 21).

Схема 21

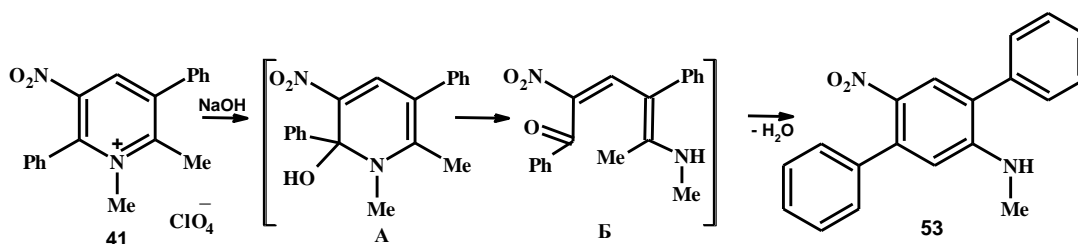


4.3. Рециклизация четвертичной соли 5-нитро-3,6-дифенилпиридиния в пара-терфенил

В работе исследована возможность синтеза *пара*-терфенила перегруппировкой четвертичной соли пиридиния.

Установлено, что рециклизация четвертичной соли 3,6-дифенилпиридиния **41** под действием водно-спиртового гидроксида натрия приводит к ожидаемому *n*-терфенилу **53** с выходом 60% (схема 22).

Схема 22

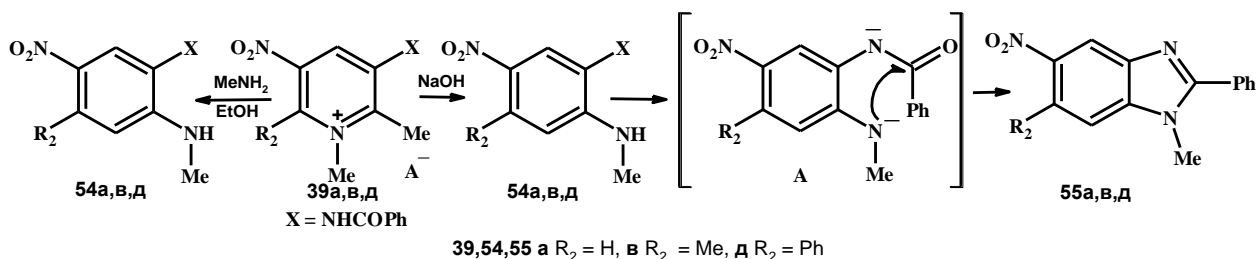


4.4. Рециклизация четвертичных солей пиридиния в бензимидазолы

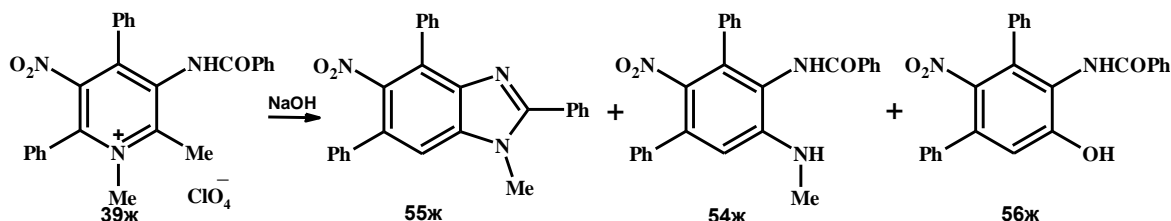
Неожиданным результатом реакции солей 3-бензоиламино-5-нитропиридиния **39** в основной среде явилось образование 5-нитробензимидазолов **55**.

Продуктами перегруппировки пиридиниевых солей **39а,в,д** под действием водно-спиртового гидроксида натрия являются замещенные *орто*-фенилендиамины **54а,в,д**, которые в основной среде способны к внутримолекулярной гетероциклизации в бензимидазолы **55а,в,д**. Формирование имидазольного цикла структуры нитробензимидазола происходит путем взаимодействия дианиона **A** с карбонил амидной группы *орто*-фенилендиамина **54** (схема 23). Продуктами перегруппировки этих же солей под действием метиламина являются *орто*-фенилендиамины **54**. Основность метиламина является недостаточной для депротонирования группы NHMe и циклизации имидазольного цикла не происходит.

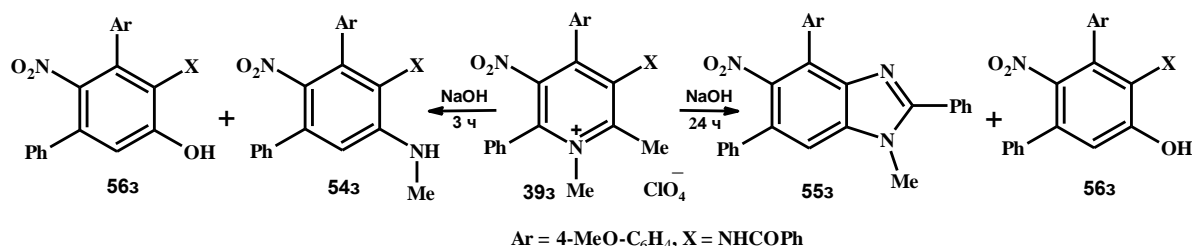
Схема 23



Рециклизация соли 3-бензоиламино-4-фенилпиридиния **39ж** происходит неоднозначно: продуктами реакции являются нитробензимидазол **55ж** и *мета*-терфенилы **54ж**, **56ж** (схема 24). Время проведения реакции 24 часа, как и в случае солей пиридиния **39а,в,д**.

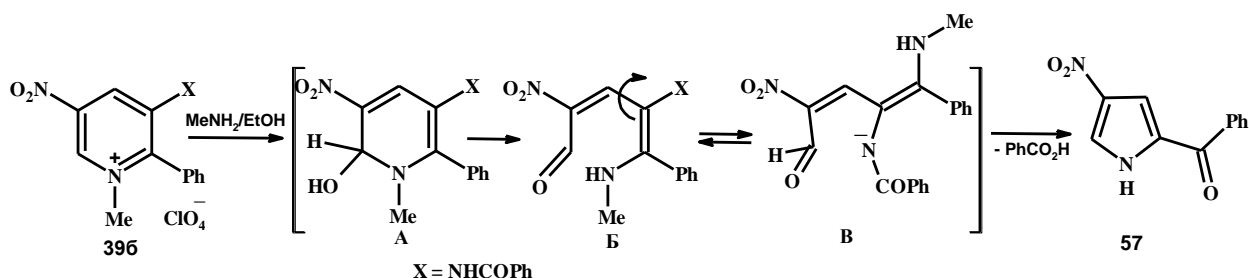


В случае перегруппировки соли **39з** орто-фенилендиамин отсутствует в реакционной смеси через 24 часа, так как полностью циклизуется в замещенный бензимидазол **55з**. Гидрокситерфенилы **56ж,з** образуются в результате гидролиза енаминного фрагмента раскрытой формы, как это описано выше в синтезе бифенилов по схеме 25.



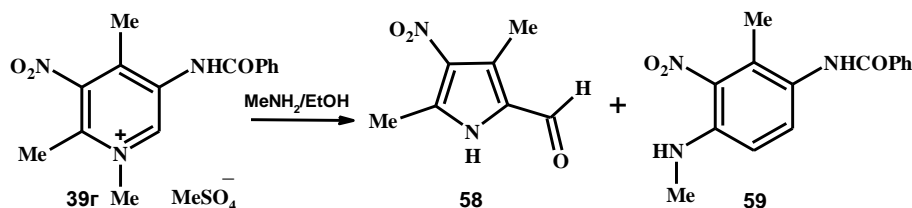
4.5. Рециклизация четвертичных солей пиридиния с сужением цикла (синтез нитропирролов)

На многочисленных примерах рециклизации пиридиниевых солей, содержащих в положении 3 ядра циано-, сложноэфирную, ацетильную, амидную и амидиновую группы, установлено, что под действием оснований происходит разрыв связи C-N кольца пиридина и последующее замыкание нового гетеро- или карбоцикла с участием функциональной группы в положении 3 ядра. На основании этих данных можно предположить, что при рециклизации 3-аминопиридиниевой соли возможно образование пиррольного ядра за счет участия экзоциклической аминогруппы в замыкании цикла. На примере четвертичной соли 3-бензоиламино-5-нитро-2-фенилпиридиния **396** установлено, что ее рециклизация приводит к ожидаемому 2-бензоил-4-нитропирролу **57** с выходом 51%. Гетероциклизация раскрытой формы **B** в 2-бензоил-4-нитропиррол **57** осуществляется взаимодействием формильной группы с анионом амидной группы с одновременным элиминированием бензойной кислоты и метиламина (схема 26).



Главным продуктом перегруппировки соли **39г** является 2-формил-4-нитропиррол **58** с небольшой примесью *para*-фенилендиамина **59** (схема 27).

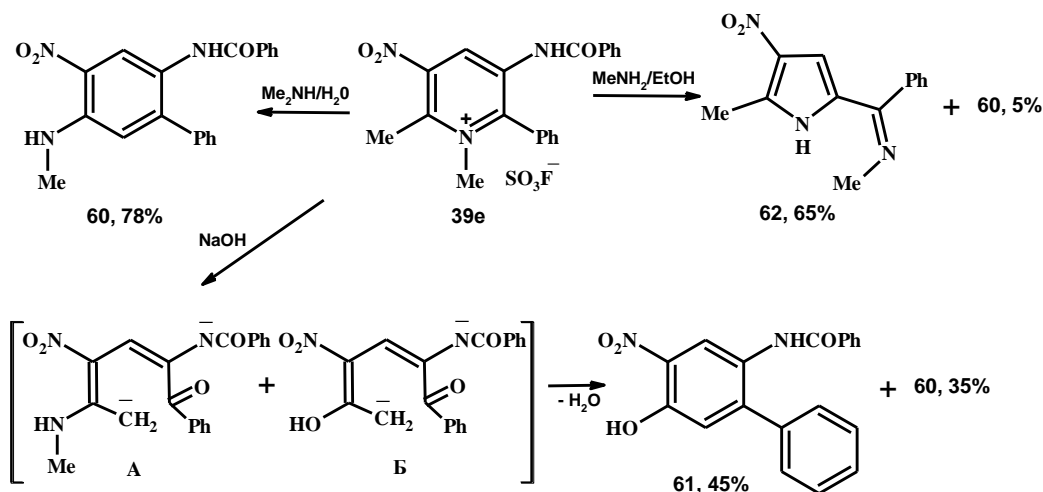
Схема 27



Фторсульфонат 3-бензоиламино-5-нитропиридиния **39е** рециклизуется под действием водного диметиламина региоспецифично в N-[5-(метиламино)-4-нитробифенил-2-ил]бензамид **60** с выходом 78%. Перегруппировка этой же соли **39е** с использованием водно-спиртового раствора гидроксида натрия дает два продукта – метиламинобифенил **60** и гидроксифенил **61**, последний образуется из раскрытой формы **Б**, являющейся продуктом гидролиза енаминного фрагмента раскрытой формы **А** (схема 28).

При рециклизации соли **39е** под действием спиртового раствора метиламина основным продуктом является нитропиррол **62**, а метиламинобифенил **60** образуется лишь в следовых количествах (схема 28). Таким образом, эффекты среды (сила основания, сольватирующая способность растворителя) определяют направление рециклизации соли **39е**. Вероятно в водной среде образование замещенного бензольного цикла происходит из дианиона **А**. При использовании спиртового раствора алкиламина образуется преимущественно моноанион **В** (схема 26), гетероциклизация которого приводит к образованию нитропиррола.

Схема 28



ОСНОВНЫЕ ВЫВОДЫ И РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ

1. Разработан препаративный одnoreакторный метод синтеза замещенных 5-нитро-(3,5-динитро-)пиридинов циклоконденсацией нитрокетонов и этилортоформиата с различными енаминами.
2. Разработан препаративный метод синтеза функционально замещенных пиридинов циклоконденсацией ацетил- и бензоилпируватов с различными енаминами.
3. Определены новые синтетические возможности рециклизации нитропиридиниевых солей в анилины. Перегруппировкой 3-(5)-нитропиридиниевых солей, полученных N-алкилированием доступных пиридинов, получен ряд функционально замещенных *орто*- и *пара*-нитроанилинов. *Мета*-нитроанилины не могут быть получены рециклизацией солей 4-нитропиридиния.
4. Разработан метод синтеза замещенных нитробифенилов перегруппировкой 5-нитро-6-фенилпиридиниевых солей.
5. Предсказана и экспериментально реализована рециклизация четвертичной соли 3,6-дифенил5-нитропиридиния в *пара*-терфенил.
6. Обнаружена возможность одnoreакторного синтеза нитробензимидазолов реакцией солей 3-бензоиламино-5-нитропиридиния с водно-спиртовым раствором гидроксида натрия.
7. Найдены условия (комнатная температура) и реагент (спиртовый раствор метиламина) рециклизации солей 3-бензоиламино-5-нитропиридиния в функционально замещенные нитропирролы.
8. Выявлены основные структурные факторы и условия, влияющие на направление изомеризационной рециклизации нитропиридиниевых солей в карбо- (анилины, бифенилы, *м*- и *п*-терфенилы) и гетероциклические соединения (пирролы, бензимидазолы).

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Sagitullina G.P., Garkushenko A.K., Atavin E.G., Sagitullin R.S. One-pot synthesis of 5-nitropyridines by cyclocondensation of nitroacetone, triethyl orthoformate and enamines // *Mendeleev commun.* – 2009. – Vol. 19. – №. 3. – P. 155-156.
2. Сагитуллина Г.П., Гаркушенко А.К., Винокурова Ю.О., Ныркова В.А, Атавин Е.Г., Сагитуллин Р.С. Нитропиридины VI. Синтез 2-арил(гетерил)-5-нитро- и 3-нитро-(пергидроциклоалка)[b] пиридинов // *ЖОрХ.* – 2009. – Т. 45. – №7. – С. 1058-1061.
3. Сагитуллина Г.П., Гаркушенко А.К., Силина Е.О., Сагитуллин Р.С. Нитропиридины 7. Синтез нитропиридинов на основе нитромалонового диальдегида // *ХГС.* – 2009. – №8. – С. 1193-1197.
4. Сагитуллина Г.П., Гаркушенко А.К., Сагитуллин Р.С. Синтез замещенных 5-нитро-6-фенилпиридинов циклоконденсацией нитроацетофенона, этилортоформиата и енаминов // *ХГС.* – 2009. – №9. – С. 1430-1431.

5. Сагитуллина Г.П., Гаркушенко А.К., Глиздинская Л.В., Поендаев Н.В., Еремеева Д.Е., Сагитуллин Р.С. Нитропиридины 8. Синтез замещенных 5-нитроникотинамидов // ХГС. – 2010. – №5. – С. 699-707.
6. Сагитуллина Г.П., Гаркушенко А.К., Глиздинская Л.В., Кабаков А.С., Сагитуллин Р.С. Бензоилирование 3-амино-5-нитропиридинов по Шоттен-Бауману // Вестник Омского университета. – 2010. – №2. – С. 117-119.
7. Сагитуллина Г.П., Гаркушенко А.К., Глиздинская Л.В., Юлдашев Ф.А., Воронцова М.В., Сагитуллин Р.С. Нитропиридины 9. Синтез замещенных 3-амино-5-нитропиридинов // ХГС. – 2010. – №10. – С. 1551-1558.
8. Сагитуллина Г.П., Гаркушенко А.К., Душек М.А., Поендаев Н.В., Сагитуллин Р.С. Синтез пиридинов циклоконденсацией ацетил- и бензоилпируватов с енаминами // ХГС. – 2010. – №10. – С. 1546-1550.
9. Гаркушенко А.К., Прилепская Л. В., Сагитуллина Г.П., Сагитуллин Р.С. Синтез нитропиридинов на основе нитроацетона // Всероссийская научная конференция «Современные проблемы органической химии», посвященная 100-летию со дня рождения академика Н.Н. Ворожцова, 5-9 июня 2007 г., Новосибирск, с. 197.
10. Гаркушенко А.К., Куревин П.А., Сагитуллина Г.П. Новый подход к синтезу бифенилов // X Молодежная конференция по органической химии, 26-29 ноября 2007 г., Уфа, с. 134.
11. Гаркушенко А.К., Силина Е.О., Сагитуллина Г.П. Синтез 5-нитропиридинов на основе нитромалонового диальдегида // XI Молодежная конференция по органической химии, посвященная 110-летию со дня рождения И.Я. Постовского, 23-29 ноября 2008 г., Екатеринбург, с. 284.
12. Еремеева Д.Е., Гаркушенко А.К., Сагитуллина Г.П. Синтез нитрилов и амидов 5-нитроникотиновой кислоты // XI Молодежная конференция по органической химии, посвященная 110-летию со дня рождения И.Я. Постовского, 23-29 ноября 2008 г., Екатеринбург, с. 327.
13. Гаркушенко А.К., Душек М.А., Сагитуллина Г.П., Сагитуллин Р.С. Синтез замещенных нитробензолов // III Международная конференция «Химия гетероциклических соединений», посвященная 95-летию со дня рождения профессора А.Н. Коста, 18-21 октября 2010 г, Москва, С-55.
14. Гаркушенко А.К., Душек М.А., Сагитуллина Г.П., Сагитуллин Р.С. Новый подход к замещенным нитробифенилам // III Международная конференция «Химия гетероциклических соединений», посвященная 95-летию со дня рождения профессора А.Н. Коста, 18-21 октября 2010 г, Москва, С-56.